Aus der II. Medizinischen (Infektions-) Abteilung
des Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin
Chefarzt: Professor Dr. med. F. O. Höring

Über die Radiojodbengalrosa-Elimination aus dem Blut von Ratten zum Nachweis von Leberschäden nach kurz- und langfristiger Verabreichung einiger Pharmaka sowie alkoholischer Getränke

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Dieter Vielhaber
aus Berlin

1970

Aus der II. Medizinischen (Infektions-) Abteilung
des Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin
Chefarzt: Professor Dr. med. F. O. Höring

Über die Radiojodbengalrosa-Elimination aus dem Blut von Ratten zum Nachweis von Leberschäden nach kurz- und langfristiger Verabreichung einiger Pharmaka sowie alkoholischer Getränke

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Dieter Vielhaber
aus Berlin

1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. J. Hirschmann

1. Berichterstatter: Professor Dr. H.-F. v. Oldershausen
2. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. h.c. H.E. Bock

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG · Tübingen

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	Übersicht über bisherige Untersuchungen	1
II.	Fragestellung und Methodik der eigenen tierexperimentellen Untersuchungen	7
III.	Untersuchungsergebnisse	11
IV.	Besprechung der Ergebnisse	14
V.	Zusammenfassung	17
VI.	Tabellen und Abbildungen	19
VII.	Literaturverzeichnis	35

I. ÜBERSICHT ÜBER BISHERIGE UNTERSUCHUNGEN

Nach Einführung synthetischer anaboler Steroide wurde erkannt, daß man mit Nebenwirkungen von seiten der Leber rechnen muß. Diese wurden zuerst in Form eines Ikterus nach Verabreichung von Methyltestosteron beobachtet (WERNER et al. 1950).
Bei weiteren Untersuchungen stellte sich heraus, daß man sowohl Funktionsstörungen als auch histologische Veränderungen an der Leber beobachten konnte. Auf einige Ergebnisse tierexperimenteller und humaner Beobachtungen von Leberveränderungen nach Gaben von anabolen Steroiden soll im folgenden näher eingegangen werden.

CLODI und SCHNACK (1962) konnten in Rattenversuchen eine sekretionshemmende Wirkung auf die Ausscheidung von Bromsulfophthalein durch die Leber nach intramuskulären Gaben von 17 α-Methyltestosteron (6 mg/kg Körpergewicht), Methandrostenolon (4 mg/kg Körpergewicht) und Methenolonazetat (mit der hohen Dosierung von 40 mg/kg Körpergewicht) nachweisen.
EGER (1964) stellte bei präventiver Verabreichung von Methandrostenolon im Allylalkoholtest fest, daß dieses eine allerdings nicht signifikante nekrotrop-hepatotrope Wirkung aufwies. Bei kurativer Testung zeigte es weder eine entscheidende Verminderung der Leberschädigung noch eine Zunahme derselben.
In Langzeitversuchen wiesen die mit täglichen intraperitonealen Gaben von 10 mg Methandrostenolon pro 100 kg Körpergewicht über 3 Wochen behandelten Tiere keine intrahepatische Cholostase, jedoch einen herabgesetzten Glykogengehalt und eine leichte zentrale Verfettung auf. WELLER (1962) beobachtete in Untersuchungen an Ratten keine Veränderungen der Bromsulfophthalein-Elimination aus dem Blut nach Methenolongaben (10 mg/kg Körpergewicht).
In Untersuchungen an Hunden und Kaninchen konnte v. OLDERHAUSEN (1964) unter einer täglichen oralen Behandlung mit Methenolonazetat (1 mg/kg Körpergewicht) über 4 Wochen nur geringe signifikante Veränderungen der Serum-Glutaminsäure-Pyruvat-Transaminase (SGPT), der Serumaldolase und des Bromsulfophthalein-Tests feststellen. Funktionelle und elektronenmikroskopische Untersuchungen von CLODI et al. (1961) zeigten nach Gaben von

6 mg/kg Methyltestoteron an Ratten eine deutliche Retention von Bromsulfophthalein, eine Verkleinerung der Gallenkapillaren, sowie spärliche kurze Mikrovilli. SCHAFFNER et al. (1959) stellten eine intrahepatische Cholostase bei Ratten nach Gaben von Norethandrolon fest.
Sehr viel häufiger wurden humane Leberfunktionsuntersuchungen nach Gaben von anabolen Steroiden durchgeführt. So fanden HEANEY et al. (1958) bei allen mit Methyltestosteron und Norethandrolon behandelten Patienten eine Erhöhung der Bromsulfophthalein-Retention ohne Ikterus. Ähnliche Untersuchungen machten PETERA et al. (1960). Unter einer oralen Behandlung mit täglichen Gaben von 30 mg Methyltestosteron wegen einer Osteoporose stiegen innerhalb von 10 Tagen die Serumtransaminasen bei 31 von 40 Patienten an, während andere Leberfunktionstests unverändert blieben. VOSS und SIMPSON (1959) stellten 42 Fälle aus dem Schrifttum zusammen, bei denen ein Ikterus nach oral verabfolgten Gaben von Methytestosteron beobachtet worden war. Die Autoren erwähnten auch das Auftreten eines Ikterus nach längeren Gaben von Norethandrolon, und hoben hervor, daß es sich hierbei um das klinische Bild eines intrahepatischen Verschlußikterus mit Hyperbilirubinämie, Erhöhung der alkalischen Serumphosphatase und intralobulären Gallethromben handeln würde, da keine entzündlichen Veränderungen oder Nekrosen in der Leber nachweisbar waren. Als Ursache wurde eine isolierte Störung des Exkretionsmechanismus der Leber angenommen. Daß aber auch andere Funktionen der Leberzelle betroffen sein können, wurde durch die Beobachtung von DOWBEN (1958) über den Anstieg der SGOT, Milchsäure-Dehydrogenase und Aldolase nach Verabreichung von Norethandrolon über 6 Wochen wahrscheinlich gemacht. MARQUARDT et al. (1961) beobachteten bei 38 gesunden Männern eine erhöhte BSP-Retention und vermehrte Kreatinin- und Kreatinausscheidung nach Gaben von Norethandrolon, Methandrostenolon, Methyltestosteron und 17α-Äthyl-Δ4-19-norandrostenediol-3α. Aus diesen Versuchen ging hervor, daß die 19-Nor-steroide eine stärkere BSP-Retention als die 19-Methylsteroide hervorriefen, und daß eine Hydroxylgruppe in C 11- oder C 3-Stellung diese Wirkung verringern würde. Unter den Autoren, die vornehmlich bei Testosteronderivaten, die in C-17-Stellung eine Methyl- oder Äthylgruppe aufwiesen, Leberfunktionsstörungen feststellten, seien insbesondere WERNZE (1960), WYNN und Mitarbeiter (1961), sowie WERNER und Mitarbeiter (1961) erwähnt, die bei Lebergesunden nach Methandrostenolongaben eine Retention von Bromsulfophthalein und erhöhte Serumaktivitäten der GOT und GPT nachwiesen. Entsprechende Veränderungen beobachteten WERNZE (1964), PARRY und WEST (1961) sowie VERMEULEN und DEMEULENAERE (1964) auch nach Norethandrolongaben. KUHN et al. (1964) beschrieben Aktivitätssteigerungen nicht nur

der SGOT und SGPT. sondern auch der Sorbitdehydrogenase bei 5 von 7 Patienten mit myotonischer Dystrophie, die über 4 Wochen täglich 20 mg Methandrostenolon erhalten hatten. Während WYNN et al. (1961) in einzelnen Fällen auch Erhöhungen der alkalischen Serumphosphatase beobachteten, konnten WERNER et al. (1961) weder eine Erhöhung der alkalischen Serumphosphatase noch des Serumbilirubins feststellen. Demgegenüber wurden die nicht am C 17-Atom alkylierten anabolen Steroide, wie 1-Methyl-Δ1-androstenolon-17-azetat (Methenolonazetat), von vielen Autoren als gut leberverträglich bezeichnet. So gab WELLER (1964) 65 lebergesunden Patienten 4 - 8 Wochen lang parenteral pro Tag 10 - 40 mg Methenolonazetat, ohne daß es zu Erhöhungen der SGOT, SGPT, Aldolase, alkalischen Phosphatase, des Serumcholesterins und Serumbilirubins kam. Nur 5 Fälle wiesen einen temporären pathologischen Zweifarbstofftest auf, während die Leberbiopsien keine Veränderungen zeigten. Bei oraler Applikation von Methenolonazetat in einer täglichen Dosierung von 10 - 40 mg über 2 - 3 Monate zeigten von 56 Patienten 9 Fälle einen veränderten Zweifarbstofftest, der sich 2 - 3 Wochen nach Absetzen von Methenolonazetat normalisierte. Sämtliche anderen durchgeführten Leberfunktionsprüfungen fielen bei Verlaufsuntersuchungen normal aus. WERNZE (1964) hat das Verhal ten der Bromsulfophthalein-Elimination bei Anwendung verschiedener anabol wirksamer Steroide an denselben Patienten geprüft. 10 - 12 Tage lang wurden oral 30 mg Methenolonazetat gegeben, dann nach 2-tägiger Pause die gleiche Dosis und in gleicher Zeitdauer Methandrostenolon, Methylnortestosteron oder Äthinyl-nortestosteron. Dabei ergab sich, daß unter Gaben von Methenolonazetat der Bromsulfophthaleintest stets negativ ausfiel, während die 3 Alkylverbindungen in über der Hälfte der Fälle eine deutliche Retention von Bromsulfophthalein hervorriefen. Bei länger dauernder Methenolonapplikation über 3 - 5 Wochen zeigte sich bei einer Tagesdosis von 20 - 30 mg bei 4 von 40 Patienten ein temporärer Anstieg der Bromsulfophthalein-Retention. V. OLDERSHAUSEN wies 1964 darauf hin, daß auch die nicht in C-17-Stellung alkylierten anabolen Steroide gelegentlich zu Erhöhungen der Serumtransaminaseaktivitäten und der BSP-Retention führen können; wobei eine deutliche Dosisabhängigkeit zu erkennen und keine stärkeren Veränderungen im Sinne einer intrahepatischen Cholostase nachzuweisen waren. POHLE (1964) beobachtete an lebergesunden Patienten das Verhalten einzelner Leberfunktionsproben unter oraler Methenolongabe mit täglichen Dosen von 30 mg. Dabei war nach 10 Tagen die BSP-Ausscheidung bei 13 von 25 Probanden erhöht. Die Glutamat-Oxalazetat-Transaminase (GOT) stieg nur leicht bei 6 von 23 Fällen an. Nach Absetzen der Therapie wurde jeweils eine Normalisierung der vorher pathologischen Befunde festgestellt. Dagegen konnte LINDNER (1964) bei

Kranken mit Leberzirrhose und chronischer Hepatitis unter oralen Gaben von Methonolon-Acetat keine wesentlichen Veränderungen der bereits bestehenden Leberfunktionsstörungen feststellen. Auch nach langfristiger Verabreichung von Methenolonönanthat an Kranke mit Leberzirrhose über mehrere Monate oder sogar Jahre ließ sich keine Verschlechterung, sondern vielfach eine Verbesserung der Serumeiweißveränderungen sowie spezifischerer Leberfunktionsprüfungen beobachten (WEWALKA, 1963; v. OLDERSHAUSEN, 1964).
Außer nach Gaben von Methyltestosteron, Norethandrolon und anderen anabolen Steroiden ist ein Arzneimittelikterus häufig nach Verabreichung von Chlorpromazin und anderen Phenothiazinen beobachtet worden (ZELMAN, 1959; STEWART, 1960; HURT et al., 1961; READ et al., 1961; WAITZKIN, 1962; KLEINSORGE et al., 1962). Man vermutete, daß es sich dabei um eine allergisch bedingte intrahepatische Cholostase bzw. eine allergische Cholangitis handeln würde (POPPER, 1959; ZELMAN, 1959; SHERLOCK, 1961). Als Primärschaden wurde eine Membran- bzw. Sekretionsstörung der Leberzellen angenommen (WAITZKIN, 1962). KOHN et al. (1961) beschrieben einen Fall von xanthomatöser biliärer Zirrhose als Chlorpromazinfolge. Auch in tierexperimentellen Untersuchungen konnte ein Ikterus nach Chlorpromazingaben nachgewiesen werden (LAUMONIER et al., 1957; DANHOF, 1958).
Die chemische Verwandtschaft der Seitenkette des Imipramins mit der des Chlorpromazins ließ zunächst eine gute Leberverträglichkeit des Imipramins anzweifeln. Jedoch verneinten fast alle Autoren, die sich mit der Frage etwaiger Nebenwirkungen des Imipramins beim Menschen beschäftigten eine Lebertoxizität (KUHN, 1958; KIELHOLZ et al., 1958; AYD et al., 1959; KUNZ, 1959; ALZHEIMER, 1960; STRAAND, 1962).
Auch in Meerschweinchenversuchen, die von MACCAGNANI et al. (1959) mit einer unterschiedlichen Dosierung durchgeführt wurden, ließen sich 30 beziehungsweise 60 Tage nach täglichen Gaben von Imipramin keine pathomorphologischen Veränderungen an der Leber feststellen. Nur MILLER (1963) konnte bei einem Patienten, der täglich 150 mg Imipramin erhielt neben einer Peroneusparese und Agranulozytose auch Symptome einer Leberschädigung nachweisen, die jedoch nach Absetzen des Medikamentes verschwanden. NAHUNEK et al. (1961) stellten unter einer Tofranilbehandlung bei 32 Probanden keine signifikanten Veränderungen der SGOT, SGPT, Aldolase und alkalischen Phosphatase fest. Lediglich wenn ein Exanthem, eine Lymphadenitis oder anderweitige Komplikationen unter der Behandlung auftraten, wurden bereits eine Woche vor Manifestation derselben pathologisch erhöhte Serumaktivitäten und auch der GOT und GPT beobachtet.

Weiterhin soll über die Ergebnisse tierexperimenteller und klinischer Untersuchungen der Beziehungen zwischen Alkohol- und Leberschädigung berichtet werden. Durch alleinige Verabreichung von Äthylalkohol wurden bisher nur äußerst selten fortgeschrittene Leberzirrhosen bei Tieren erzeugt (FRIEDENWALD, 1905; MOON, 1935; CONNOR, 1939). Meistens waren auch nach jahrelangen täglichen Alkoholgaben lediglich eine Leberzellverfettung und perilobuläre Fibrosen (RÖSSLE, 1930; MOON, 1935; CHAIKOFF et al., 1948; KLATSKIN et al., 1951, 1954) oder Nekrosen und beginnende zirrhotische Veränderungen nachzuweisen (KYRLE et al., 1913). Etwas öfter gelang die Erzeugung von Leberzirrhosen durch kombinierte Applikation von Alkohol mit Phosphor sowie Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff oder anderen chlorierten Kohlenwasserstoffen (FISCHLER, 1909; BOLLMANN et al., 1936; BEAZELL et al., 1949; EGER, 1959). Auch eine zusätzliche Schädigung durch Fehlernährung oder bakterielle Infekte führte bei einem Teil der Tiere (Ratten, Hunde) zu einer Leberzirrhose (MOON, 1935; BOLLMANN et al., 1936; CONNOR, 1939, 1940; LOWRY et al., 1942; KLATSKIN et al., 1951, 1954).

Tierexperimentell bestehen danach Schwierigkeiten eine Leberzirrhose allein durch Alkohol zu erzeugen, was erst durch eine kombinierte Anwendung von Alkohol mit anderen schädlichen Faktoren in verschieden starkem Ausmaß gelingt. Hinsichtlich der kausalen Genese der durch Alkohol hervorgerufenen Leberschädigungen werden auf Grund von Tierversuchen und klinischen Beobachtungen bei Gewohnheitstrinkern mehrere Faktoren erörtert. Einmal die Bedeutung von Alkoholismus und Mangelernährung (JOLLIFF et al., 1941; PATEK et al., 1948; SEPULVEDA, 1952; KLATSKIN, 1961). Das Kalorienangebot ist durch die Alkoholaufnahme erhöht und führt zwangsläufig zur verminderten Nahrungsaufnahme sowie zum Mangel an Proteinen, was zur Leberverfettung und dann zur Leberzirrhose führen soll. Dagegen sprechen die klinischen Erfahrungen von NAKAMURA et al., (1958) und PÈQUIGNOT (1961), die keine signifikanten Beziehungen zwischen der Morbidität oder Mortalität an Leberzirrhose und dem Verbrauch von Eiweiß, Fett und Kohlenhydraten sowie Nahrungskalorien nachweisen konnten.
Zweitens werden das mit der Mangelernährung in Verbindung stehende Defizit an lipotropen Stoffen als Ursache einer alkoholischen Zirrhose angeschuldigt (CONNOR, 1939, 1940; BEST et al., 1949; NEUMAYR, 1959; KLATSKIN, 1954, 1961; HARTROFT, 1960). Verschiedene Tierversuche bestätigten, daß es unter einer Cholinmangeldiät zu Verfettungen der Leber und zur Ausbildung nicht nur von Fibrosen sondern auch Zirrhosen der Leber kommen kann (BEST et al., 1952; HIMSWORTH, 1954; HARTROFT, 1960).

Drittens wird die alkoholische Gastroenteritis angeführt, wodurch es zu einer relativen Mangelernährung kommen soll, in dem die mit der Gastritis verbundene Appetitlosigkeit zu einem Mißverhältnis zwischen Zufuhr von Kalorien (größtenteils durch Alkohol) und lipotropen Stoffen führt (HIMSWORTH, 1954 und NEUMAYR, 1959).
Viertens wird eine unmittelbare toxische Einwirkung des Alkohols auf die Leberzellen erörtert. Darauf wiesen einmal Tierversuche hin, die zeigten, daß sich nach oralen Alkoholgaben eine Abnahme der Glutamat-Pyruvat-Transaminase im Lebergewebe feststellen läßt (HENLEY et al., 1956). Zum anderen sprach der Nachweis deutlich erhöhter Serumaktivitäten an GOT und GPT bei Gewohnheitstrinkern mit Normalisierung derselben bei Alkoholkarenz in diesem Sinne (V. OLDERSHAUSEN, 1957, 1961, 1964; BANG et al., 1958). Es ist als Ausdruck einer passageren Leberzellschädigung durch eine vorausgegangene Alkoholintoxikation angesehen worden (V. OLDERSHAUSEN, 1964).

II. FRAGESTELLUNG UND METHODIK DER EIGENEN TIEREXPERIMENTELLEN UNTERSUCHUNGEN

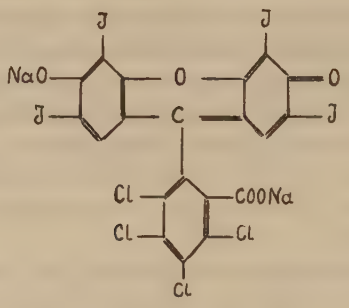
Die folgenden tierexperimentellen Untersuchungen sollen einen Beitrag zu der Frage geben, inwieweit es nach Verabreichung von Äthylalkohol, Wermut, verschiedenen anabol wirksamen Steroiden sowie des Thymoleptikums Imipramin (Tofranil) zu einer funktionellen Leberstörung am nicht vorgeschädigten Tiere kommt. Dazu wurde die Elimination von Radiojodbengalrosa aus dem Blut von Ratten untersucht, die sich als eine empfindliche und leberspezifische Funktionsprüfung erwiesen hat (TAPLIN et al., 1956; KIMBEL et al., 1959; MEURMAN, 1960; KOLB et al., 1962).

Für die Versuche wurden männliche Wistar-Ratten mit einem Anfangsgewicht von 70 - 90 g verwandt, die mit Latz-Standard-Rattenfutter und Wasser ad libitum verpflegt wurden. Die anabolen Steroide wurden (in pulverisierter Form in 0,5 ml 10%iger Gummi-arabikum-Lösung auspendiert) in einer Dosis von 10 mg pro kg Körpergewicht mit der Schlundsonde verabreicht. Der Äthylalkohol wurde als 16 Vol.%ige Lösung in einer Dosis von 2 g pro kg Körpergewicht und der Wermutwein als 13 Vol.%ige Lösung ebenfalls in einer Dosis von 2 g/kg Körpergewicht per Schlundsonde zugeführt. Imipramin (Tofranil) wurde in einer Dosierung von 2 mg/kg Rattenkörpergewicht subkutan injiziert. Die Untersuchungen erstreckten sich auf die Messungen der J-131-Bengalrosa-Elimination aus dem Blut nach Verabreichung der erwähnten Substanzen und durch Autopsie gewonnene histologische Befunde.

Das radioaktiv markierte Bengalrosa wurde nach folgendem Verfahren synthetisiert: 100 mg (0,21 m Mol) Tetrachlorfluorescein wurden in 5 ml Eisessig bei Raumtemperatur suspendiert, und dann die gewünschte Menge Na 131 J in wäßriger Lösung zugegeben (Originalampulle "Radiochemical Centre", Armersham, England). Das Volumen der wäßrigen Na 131 J-Lösung soll nicht größer als 0,5 - 1,0 ml sein. Das Gemisch wurde dann auf 85 Grad C erhitzt und mit 1,5 Äquivalenten Chlor-Jod (1,26 m Mol) gelöst in 1 ml Eisessig tropfenweise versetzt. Die Reaktionstemperatur wurde noch 30 Minuten bei 85 Grad, dann 2 Stunden bei 60 Grad gehalten und schließlich abgekühlt. Danach wurden 50 ml Wasser und 1 ml konzentrierte Salzsäure sowie einige

Tropfen schwefliger Säure zugeführt und der Niederschlag abgesaugt. Nach dem Neutralwaschen und Lösen des Niederschlages in 1 n Natronlauge wurde das Bengalrosa mit 1 n Salzsäure gefällt, abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Die radiochemische Ausbeute betrug 30 - 40%. Das so gewonnene Produkt enthielt im Mittel zwischen 3,5 und 3,7 Jodatome pro Molekül.

Das mit J 131 markierte Dijodtetrachlorfluorescein hat folgende Konstitutionsformel:



Das Bengalrosa wird von den Parenchymzellen der Leber aufgenommen (MENDELOFF, 1949) und fast ausschließlich in die Galle ausgeschieden (KIMBEL et al., 1959; MEURMANN, 1960). Die klinische Anwendung des Bengalrosas beruht auf der Tatsache, daß bei Leberparenchymschädigungen eine Verminderung in der Elimination des Farbstoffes, und damit eine längere Verweildauer im Blut nachweisbar ist. Das Bengalrosa hat gegenüber anderen Farbstoffen den Vorzug, daß es mit J 131 markiert werden kann, und die Bestimmung sich dadurch erheblich vereinfacht. Die Messung des radioaktiven Farbstoffes erfolgte über dem Kopf der Ratte, der gut durchblutet ist und kein jodspeicherndes Gewebe enthält. Die Radioaktivität über dem Kopf der Ratten kann als genaues Maß für den Gehalt des Farbstoffes im Blut gelten, da nach KIMBEL (1959) die Zerfallszahl über dem mit einem Kollimator ausgeblendeten Kopf dem Gehalt an J-131-Bengalrosa im Blut proportional ist. Die Ratten wurden für die Aktivitätsmessung über dem Kopf in einem Kunststoffrohr fixiert, das mit einer Stativklammer über einem ausgeblendeten Szintillationszähler angebracht war. Den Kontrolltieren und den anderen Versuchstieren wurden 1 mg/kg Körpergewicht J-131-Bengalrosa in die laterale Schwanzvene injiziert, und die Radioaktivität über dem Rattenkopf etwa 10 bis 20 Minuten fortlaufend registriert, wobei pro Minute 5 Messungen ausgewertet wurden. Die erhaltenen,

in linearem Maßstab aufgezeichneten Registrierkurven wurden in ein halblogarithmisches Raster übertragen und ergaben für die ersten 15 Minuten eine Gerade, deren Abfallssteilheit ein Maß für die Elimination des Bengalrosas aus dem Blute darstellt (KIMBEL et al., 1959; MEURMANN, 1960). Die Halbwertszeit von J-131-Bengalrosa wurde durch die Bestimmung des Zeitpunktes erhalten, an dem die Maximalkonzentration des Bengalrosas zur Hälfte abgefallen war, was sich bei einer grafischen Darstellung auf halblogarithmischen Papier rasch ausführen läßt. Von den so erhaltenen Halbwertszeiten der Elimination von Radiojodbengalrosa aus dem Blut der einzelnen Tiere wurden die Mittelwerte und deren Standardabweichung, und die Differenz der Mittelwerte auf ihre Signifikanz geprüft. Die statistischen Berechnungen wurden nach folgenden Formeln durchgeführt:

1.) Berechnung von Mittelwert und Streuung;

Arithmetisches Mittel (Mittelwert) $\bar{x} = \frac{\sum x}{N}$

Standardabweichung (Streuung) $s = \sqrt{\frac{\sum x^2 - N \cdot \bar{x}^2}{N - 1}}$

Standardabweichung des Mittelwertes $s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{N}}$

2.) Prüfung der Signifikanz der Differenz zweier Mittelwerte:
Nach Division der Mittelwertdifferenz zweier Kollektive durch die Standardabweichung der Mittelwertdifferenz SD erhält man die Abweichung t (t =), zu der die Irrtumswahrscheinlichkeit P gesucht wird. Die Standardabweichung der Mittelwertdifferenz SD errechnet sich wie folgt:

$$SD = \sqrt{\frac{s^2_{x_1 x_2}}{N_1} + \frac{s^2_{x_1 x_2}}{N_2}}$$

$$s^2_{x_1 x_2} = \frac{(\sum x_1^2 - N \cdot \bar{x}_1^2) + (\sum x_2^2 - N \cdot \bar{x}_2^2)}{N_1 + N_2 - 2}$$

Die Irrtumswahrscheinlichkeit P wurde aus den wissenschaftlichen Tabellen der Firma Geigy-Basel auf Grund der erhaltenen t-Werte und Freiheitsgrade (n1 + n2 - 2) entnommen. Ein Unterschied wird bei P kleiner als 0,001 als signifikant, und damit als höchstwahrscheinlich und nicht durch Zufall bedingt angesehen.

III. UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

Zunächst wurde die normale Halbwertszeit der J-131-Bengalrosa-Elimination von Ratten auf Grund eines möglichst großen Tiermaterials bestimmt, wozu 115 gesunde Ratten im Gewicht von 75 - 100 g als Normalkollektiv verwendet wurden. Die Tiere erhielten 0,5 ml Gummiarabikum pro 100 g Körpergewicht mit der Schlundsonde verabreicht. Aus diesen 115 Untersuchungen ergab sich als mittlere Halbwertszeit der J-131-Bengalrosa-Elimination ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) : 5,04 $\pm$ 0,10 Minuten.

In der ersten Versuchsreihe wurde der Einfluß verschiedener anaboler Steroide auf die J-131-Bengalrosa-Elimination der Leber geprüft. Die Anabolika Methenolonazetat, Methandrostenolon und 17α-Methyltestosteron wurden jeweils über 21 Tage täglich in einer Dosierung von 10 mg pro kg Körpergewicht per Schlundsonde verabreicht. Aus äußeren Gründen starben von insgesamt 45 Ratten nach täglicher oraler Fütterung von Methenolon innerhalb der Versuchszeit von 21 Tagen 6 Tiere, von 43 mit Methandrostenolon gefütterten Ratten 5 und von 37 mit Methyltestosteron behandelten Tieren 4. Die durchschnittliche Gewichtszunahme innerhalb der Versuchszeit von 21 Tagen wurde vergleichend bei den 3 anabolen Steroiden bei jeweils 38 Tieren bestimmt. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 1 wiedergegeben. Mit einer Gewichtszunahme von 21 g bzw. 22 g nach 7 Versuchstagen erwiesen sich Methandrostenolon und Methenolon gegenüber dem Methyltestosteron mit 4 g deutlich überlegen. Auch während der gesamten Versuchsdauer von 21 Tagen ließ sich ein besserer anaboler Effekt von Methandrostenolon und Methenolon feststellen. Die Mittelwerte der Radiojodbengalrosa-Elimination und deren Standardabweichung nach verschieden langer Applikation der einzelnen Steroide sind in den Tabellen 2, 3 und 4 angeführt. Die Radiojodbengalrosamessungen wurden 1-, 7- 14 und 21 Tage nach täglicher Fütterung vorgenommen.

In der Abbildung I sind die Untersuchungsergebnisse dieser Langzeitversuche mit Methenolon, Methandrostenolon und 17α-Methyltestosteron grafisch dargestellt. Die vertikalen Säulen stellen den Mittelwert ($\bar{x}$) der gefundenen Werte, die senkrechten Striche die Standardabweichung (s = mittlerer quadratischer Fehler), die seitlich aufgetragenen Linien stellen den Mittelwert und

und die mittlere quadratische Streuung der unbehandelten Kontrollen dar. Die schwarzen Säulen zeigen an, daß die Mittelwerte eine statistisch signifikante Differenz gegenüber den Kontrollen aufweisen.
Mehrere Tiere aus dieser ersten Versuchsreihe wurden nach einiger Zeit getötet und ihre Leber histologisch untersucht. Ebenfalls wurde eine histologische Untersuchung der Leber von einigen Todesfällen vorgenommen. Die Befunde sind in der Tabelle 5 zusamamen mit den jeweiligen Halbwertszeiten der Radiojodbengalrosa-Elimination und den dazugehörigen Gewichtskontrollen wiedergegeben.
In einer zweiten Versuchsreihe sollte geprüft werden, inwieweit eine Leberfunktionsstörung bereits nach einmaliger oraler Gabe der anabolen Steroide nachweisbar ist. Untersucht wurden Methenolon, Methandrostenolon und Norethandrolon. Wiederum wurden männliche Wistarratten mit einem Gewicht von 80 - 100 g verwendet. Die Anabolika wurden in einer Dosierung von jeweils 10 mg/kg Körpergewicht der Ratten einmalig per Schlundsonde verabreicht. Die Messungen der Radiojodbengalrosa-Elimination wurden jeweils nach 2, 8, 24, 48 und 96 Stunden vorgenommen. Als Normalkollektiv dienten die Ergebnisse bei Methenolon von 22, bei Methandrostenolon von 25 und bei Norethandrolon von 47 unbehandelten Tieren. Die daraus gewonnenen Halbwertszeiten der Radiojodbengalrosa-Elimination und die Ergebnisse der Versuchsreihen sind in der Tabelle 6 aufgetragen. In der Abbildung 2 sind die Untersuchungsergebnisse dieser Kurzzeitversuche graphisch dargestellt. Auch hier weisen die schwarzen Säulen auf eine statistisch signifikante Differenz der Mittelwerte gegenüber den Normalwerten hin.
In einer dritten Versuchsreihe wurde der Einfluß von Imipramin auf die J-131-Bengalrosa-Elimination untersucht. Das Imipramin wurde täglich über 28 Tage in einer Dosierung von 2 mg/kg Körpergewicht subkutan injiziert. Die Messungen der Radiojodbengalrosa-Elimination erfolgten nach 1, 7, 14, 21 und 28 Tagen. Als Normalwerte dienten hier die aus 115 unbehandelten Tieren gewonnenen Einzelwerte. Innerhalb der Versuchszeit von 28 Tagen starben von 34 Ratten 3 Tiere. In dieser Versuchsreihe wurde auf eine Gewichtskontrolle verzichtet. In der Tabelle 7 sind die Gruppenmittelwerte der Radiojodbengalrosa-Elimination und deren Standardabweichung, sowie die Ergebnisse der statistischen Prüfung aufgeführt.
In der Abbildung III wurden die Untersuchungsergebnisse dieser 3. Versuchsreihe graphisch dargestellt. Die schwarzen Säulen lassen eine signifikante Differenz gegenüber der Kontrollgruppe erkennen.
Von 7 Ratten wurden nach Abschluß der eigentlichen Versuchszeit histologische Untersuchungen der Leber vorgenommen. Die Versuchsdauer betrug bei einer

Ratte 31 Tage, bei einer anderen 34 und bei 5 Ratten 35 Tage. Gleichzeitig mit den histologischen Leberbefunden sind von diesen ausgewählten Tieren Halbwertszeiten und Gewichtskontrollen in Tabelle 8 aufgeführt.

In einer vierten Versuchsreihe wurde der Einfluß von Äthylalkohol, sowie Wermutwein auf die Blutelimination von Radiojodbengalrosa geprüft. Als Versuchstiere dienten wiederum Ratten von 80 - 100 g Körpergewicht. Es wurde täglich über 28 Tage 2 g Äthylalkohol (16 Vol.%) pro kg Körpergewicht per Schlundsonde verabreicht. Vergleichend bekamen andere Ratten ebenfalls über 28 Tage täglich 2 g Wermutwein (13 Vol.%) pro kg Körpergewicht oral appliziert. Innerhalb der Versuchszeit starben bei den Versuchen mit Äthylalkohol von 43 Ratten 12 und von 44 mit Wermutwein behandelten Tieren 10 Tiere. Das Körpergewicht wurde während der Versuche vergleichend bei je 31 Tieren bestimmt und ist in Tabelle 9 dargestellt. Wenn auch die mit Äthylalkohol gefütterten Tiere am Ende der Versuchszeit von 28 Tagen im Durchschnitt 6 g mehr wogen, so differierten die zu anderen Zeiten gemessenen Werte nur unwesentlich vom Körpergewicht der Tiere, die dieselbe Alkoholmenge in Form von Wermut erhielten. Die Mittelwerte der Radiojodbengalrosa-Elimination und deren Standardabweichung sowie die Ergebnisse der statistischen Prüfung nach 28tägiger Verabreichung von Äthylalkohol und Wermutwein sind in der Tabelle 10 wiedergegeben. Die Radiojodbengalrosa-Messungen erfolgten 1, 7, 14, 21 und 28 Tage nach Beginn der täglichen Alkoholgaben. Als Normalkollektiv dienten auch hier die Werte von 115 unbehandelten Tieren. Die Ergebnisse beider Versuchsreihen wurden in Abbildung IV graphisch dargestellt.

Von einigen getöteten oder verstorbenen Tieren wurde die Leber histologisch untersucht. Die dabei erhobenen Befunde sind zusammen mit den bei diesen Tieren gemessenen Halbwertszeiten und den Gewichtsangaben in Tabelle 11 aufgeführt.

IV. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Die Rattenversuche mit Radiojodbengalrosa zeigten sowohl nach einmaliger wie längerer oraler Verabreichung (über 21 Tage) von 10 mg/kg Körpergewicht Methenolonazetat, Methandrostenolon, 17α-Methyltestosteron und Norethandrolon geringfügige bis ausgeprägte Verzögerungen der Halbwertszeiten der Radiojodbengalrosa-Elimination aus dem Blut. Da eine Verzögerung der Blutelimination von Radiojodbengalrosa nach früheren Untersuchungen (TAPLIN u. Mitarb. 1956; GLASER, 1959; MEURMANN, 1960) mit dem Ausmaß einer Leberschädigung eng korreliert ist und Radiojodbengalrosa fast ausschließlich durch die Leberparenchymzellen aus dem Blut extrahiert und über die Gallenwege ausgeschieden wird (MEURMAN, 1960) kann die Radiojodbengalrosa-Elimination somit als eine empfindliche Leberfunktionsprüfung betrachtet und für tierexperimentelle Untersuchungen herangezogen werden. Die in unseren Versuchen festgestellten signifikanten Verlängerungen der Radiojodbengalrosa-Halbwertszeiten werden sogar als Ausdruck eines Leberschadens angesehen, was den Ergebnissen von einzelnen früheren tierexperimentellen Untersuchungen (CLODI u. SCHNACK, 1962; V. OLDERSHAUSEN, 1962) entspricht.
In den Kurzzeitversuchen mit einmaliger Verabreichung wurden neben Methenolon und Methandrostenolon das Norethandrolon an gesunden Tieren getestet. Während sich beim Norethandrolon sehr starke Verlängerungen der Radiojodbengalrosa-Halbwertszeiten ergaben, zeigte sich bei Methenolonazetat nur der 2-Stundenwert signifikant erhöht. Das Methandrostenolon wies nur geringere, nicht signifikante Veränderungen auf. Im Langzeitversuch fanden sich die ausgeprägtesten Veränderungen sowohl beim Methenolonazetat als auch beim 17α-Methyltestosteron. Hier ließen sich jedoch Unterschiede insofern feststellen, als die Verlängerung der Halbwertszeit beim Methenolonazetat sofort nach 24 Stunden einsetzte, bis zum 14. Tag signifikant erhöht blieb, um sich am 21. Tag fast wieder zu normalisieren, während beim 17α-Methyltestosteron eine signifikante Halbwertszeitverlängerung erst am 7. Tag erfolgte, um dann über die gesamte Versuchsdauer anzuhalten. Das Methandrostenolon zeigte auch hier im Langzeitversuch mit nur einer Verlängerung der Radiojodbengalrosa-Halbwertszeit am 7. Tag die geringsten Veränderungen.

Nach diesen Ergebnissen kann somit nicht allein die am 17 C-Atom stehende Alkylierung, wie verschiedentlich berichtet (WERNZE, 1960; PARRY u. WEST, 1961; SHERLOCK, 1963) für eine verzögerte Exkretion der Leber verantwortlich gemacht werden. Das Methenolonazetat - eine nicht am C 17-Atom alkylierte Verbindung - zeigt sowohl im Kurz- als auch im Langzeitversuch eine temporäre Exkretionsstörung der Leber. Eine von fünf histologisch untersuchten Lebern dieser Versuchsreihe weist periportale Zellinfiltrationen auf. Die Radiojodbengalrosa-Elimination, die nach täglichen Gaben von 17 α-Methyltestosteron über 3 Wochen anhaltend verlängert ist, spricht auch unter Berücksichtigung der beiden autoptischen Leberbefunde für einen medikamentösen Leberschaden.
Die ausgeprägten Veränderungen der J-131-Bengalrosahalbwertszeiten fanden sich nach einmaliger Gabe von Norethandrolon, die noch nach 48 Stunden signifikant von der Norm abwichen.

Die Untersuchungen mit Radiojodbengalrosa nach langfristigen Gaben von Imipramin ließen nur im 24-Stundenwert eine signifikante Verlängerung der Halbwertszeit aus dem Blut erkennen. Nachdem KOLB (1964) darauf hingewiesen hat, daß ein Stress, der möglicherweise bereits durch eine Injektion oder den Aufenthalt im Zwangskäfig hervorgerufen wird, die Elimination von Radiojodbengalrosa aus dem Blut beeinflussen kann, wäre zu erwägen, ob die Erhöhung des 24-Stundenwertes als eine solche Stress-Reaktion anzusehen ist, zumal die späteren Werte völlig normal ausfielen. Da jedoch zwei Lebern von sieben Tieren, die über 31 - 35 Tage lang im Versuch standen, erhebliche degenerative Zellschäden und die Leber eines weiteren Tieres periportale Zellinfiltrationen aufwiesen, bedarf es für genauere Aussagen einer Überprüfung dieser Befunde an einem größeren Tierkollektiv und gegebenenfalls unter anderen Versuchsbedingungen. Auf die Möglichkeit eines fakultativ toxischen Leberschadens nach Imipramin weisen somit weniger die funktionellen als einige morphologische Leberbefunde hin.
Die Untersuchungen mit Radiojodbengalrosa nach langfristiger oraler Verabreichung von 2 g Äthylalkohol pro kg Körpergewicht zeigten signifikante Erhöhungen der Halbwertszeiten für die Radiojodbengalrosa-Elimination aus dem Blut nach 1, 7 und 14 Tagen. Fast die gleichen Ergebnisse wurden bei den Versuchen mit oralen Gaben von 2 g Wermutwein pro kg Körpergewicht erhalten, wenn auch hier die Halbwertszeit nach 7 Tagen zwar stark erhöht, jedoch nicht signifikant verlängert war. Diese Untersuchungen bestätigen die bisher erst vereinzelt tierexperimentell (BEAZELL et al., 1949; MAC NIDER, 1933) beobachteten Leberfunktionsstörungen nach ungewöhnlich hohen Alko-

holdosen (3 g pro kg Körpergewicht). Außerdem wurden Veränderungen einzelner Serum- und Leberenzyme bei Ratten und Kaninchen bereits nach einmaliger und längerer Alkoholgabe beobachtet (HENLEY, 1956; V. OLDERSHAUSEN, 1961, 1963).

Bei den hier vorgelegten Untersuchungsergebnissen fiel bei täglicher Fütterung sowohl von Äthylalkohol als auch Wermutwein bereits nach 21 Tagen eine Verbesserung und nach 28 Tagen eine fast völlige Normalisierung der Bengalrosa-Elimination aus dem Blut auf. Dies beruht wahrscheinlich darauf, daß viele Tiere eine Toleranz gegeünber Alkohol entwickelt haben. Auch spielen hierbei vermutlich Selektionsbedingungen eine Rolle, denn es fielen insgesamt 22 Tiere, die wahrscheinlich einen stärkeren Leberschaden davontrugen, zum Ende des Versuchs durch Tod aus. Die durchschnittliche Gewichtszunahme der mit Alkohol gefütterten Tiere blieb vergleichsweise weit hinter den Gewichten der mit anabolen Steroiden behandelten Tiere zurück. Während zwischen Äthylalkohol und Wermutwein hinsichtlich der Bengalrosa-Elimination aus dem Blut keine deutlichen Unterschiede festzustellen waren, ergab die Betrachtung der histologischen Leberbefunde ein anderes Bild. Von über 25 bis 42 Tage lang mit Äthylalkohol gefütterten 12 Tiere boten die Lebern von 4 Ratten im histologischen Bild eine periportale Zellinfiltration. Dagegen ließen von 14 Ratten, die 13 - 42 Tage lang Wermutwein oral verabreicht bekamen, 5 Lebern eine periportale Zellinfiltration, 7 deutlich degenerative Zellschäden mit Karyolyse, Pyknose und Dissoziation der Leberzellbalken erkennen. Diese Befunde sprechen dafür, daß der Wermutwein einen größeren toxischen Leberschaden hervorruft als reiner Äthylalkohol. Es ist zu vermuten, daß die höhere Toxizität des Wermutweins durch die bereits erwähnte Selektion toleranter Tiere bei den Radiojodbengalrosa-Untersuchungen überdeckt wurde und somit nicht bei den Gruppenmittelwerten der Radiojodbengalrosa-Elimination zum Ausdruck kam.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Nach einem Überblick über bisherige tierexperimentelle und humane Beobachtungen von Leberschäden durch Gaben von anabol wirksamen Steroiden, Imipramin und Äthylalkohol wird zunächst über Untersuchungen der Blutelimination von Radiojodbengalrosa bei Ratten nach einmaliger, sowie täglicher oraler Verabreichung von verschiedenen anabol wirksamen Steroiden über mehrere Wochen berichtet. Nach einmaliger oraler Verabreichung von 10 mg pro kg Körpergewicht Norethandrolon (Nilevar R) kommt es bei Ratten zu einer signifikanten Verlängerung der Radiojodbengalrosa-Elimination aus dem Blut, die nach 2 Stunden am stärksten ausgeprägt ist und sich erst nach 96 Stunden wieder der Norm nähert. Nach einmaliger Applikation von 10 mg pro kg Körpergewicht Methenolonazetat (Primobolan R) ist eine Verlängerung nur nach 2 Stunden und nach derselben Menge Methandrostenolon (Dianabol R) keine signifikante Verlängerung der Radiojodbengalrosa-Elimination festzustellen.

Bei täglicher oraler Verabreichung von 10 mg 17α-Methyltestosteron pro kg Körpergewicht über 21 Tage sind die Mittelwerte der Halbwertszeiten von Radiojodbengalrosa am 7., 14. und 21. Tag signifikant verlängert. Auch nach Gaben von Methenolonazetat in gleicher Dosierung ist eine signifikante Verzögerung der Blutelimination von Radiojodbengalrosa bis zum 14. Tag nachzuweisen.
Nach Methandrostenolongaben war eine statistisch signifikante Verlängerung der Halbwertszeiten nur nach 7 Tagen nachzuweisen. Die Gewichtszunahme als Ausdruck eines anabolen Effektes war unter gleicher Dosierung bei Methenolonazetat und Methandrostenolon sehr viel größer als bei 17α-Methyltestosteron. Auch wurden unter den mit 17α-Methyltestosteron behandelten Tieren vereinzelt deutliche degenerative Leberzellschäden beobachtet.
Bei täglicher subkutaner Applikation von Imipramin wurden eine signifikante Verlängerung der Radiojodbengalrosa-Halbwertszeit nur nach 24 Stunden festgestellt. Danach kam es zu einer Normalisierung der Bengalrosa-Elimination aus dem Blut, obwohl einzelne Tiere nach einer Behandlung über 5 Wochen erhebliche degenerative Leberzellschäden aufwiesen.

Untersuchungen über den Einfluß von Äthylalkohol und Wermut auf die Radiojodbengalrosa-Elimination von Ratten ergaben unter täglicher Verabreichung von jeweils 2 g Äthylalkohol pro kg Körpergewicht mittels Schlundsonde über 28 Tage eine signifikante Verlängerung der Radiojodbengalrosa-Elimination nach 1, 7 und 14 Tagen, die sich erst nach 21 Tagen bessert und nach 28 Tagen zur Norm zurückkehrt, was wahrscheinlich auf eine erworbene Toleranz der Tiere gegenüber Alkohol zurückzuführen ist.
Beim Vergleich der Untersuchungen mit reinem Äthylalkohol und Wermutwein lassen sich keine sicheren Unterschiede der Radiojodbengalrosa-Elimination aus dem Blut feststellen. Dagegen weisen die autoptisch erhobenen histologischen Befunde der Leber bei 12 mit Äthanol und 14 mit Wermutwein behandelten Tieren auf eine größere Häufigkeit morphologisch nachweisbarer Leberzellschäden nach Wermutgaben hin.

VI. TABELLEN UND ABBILDUNGEN

Vergleichende Durchschnittsgewichte der Ratten nach täglicher oraler Gabe von Methenolon, Methandrostenolon und Methyltestosteron (je lo mg / kg Rattenkörpergewicht).

	METHENOLON		METHANDROSTENOLON		Methyltestosteron		
Tage	Körpergewicht	Gewichtszunahme	Körpergew.	Gewichts-Zunahme	Körpergew.	Gew.-Zunahme	Zahl der Tiere
1.Tag	88 g		88 g		93 g		38
7. Tag	llo g	22 g	lo9 g	21 g	97 g	4 g	38
14. Tag	122 g	34 g	128 g	4o g	123 g	3o g	38
21. Tag	142 g	54 g	145 g	57 g	141 g	48 g	38

TABELLE I

Ergebnisse der Radiojodbengalrosa-Elimination aus dem Blut von Ratten nach täglicher oraler Gabe von lo mg Methenolon / kg Rattenkörpergewicht.

Aufgeführt sind die Untersuchungstage, die Anzahl der untersuchten Tiere, die Mittelwerte der Halbwertszeiten von J-131-Bengalrosa ($\bar{x}$), die Standardabweichung (s), die Standardabweichung der Mittelwerte ($s\bar{x}$) und die statistischen Daten wie die t-Verteilung (t) und die Irrtumswahrscheinlichkeit (P) für die Differenz zwischen den Mittelwerten der Kontroll- und der Versuchstiere.

Tage	n	$\bar{x}$	s	$s\bar{x}$	t	p
1	45	7,o9	1,884	o,28o	8,4o	< o,ool
7	44	5,85	1,383	o,2o8	3,79	< o,ool
14	38	6,o8	1,749	o,283	4,25	< o,ool
21	39	5,46	1,351	o,216	1,9o	< o,lo

TABELLE II

Ergebnisse der Radiojodbengalrosa-Elimination aus dem Blut von Ratten nach täglicher oraler Gabe von lo mg Methandrostenolon / kg Rattenkörpergewicht.

Aufgeführt sind die Untersuchungstage, die Anzahl der untersuchten Tiere, die Mittelwerte der Halbwertszeiten von J-131-Bengalrosa ($\bar{x}$), die Standardabweichung (s), die Standardabweichung der Mittelwerte ($s_{\bar{x}}$) und die statistischen Daten wie die t-Verteilung (t) und die Irrtumswahrscheinlichkeit (P) für die Differenz zwischen den Mittelwerten der Kontroll- und der Versuchstiere.

Tage	n	$\bar{x}$	s	$s_{\bar{x}}$	t	P
1	44	5,58	1,492	o,224	2,46	< o,o2
7	44	5,83	1,378	o,2o7	3,69	< o,ool
14	34	5,34	1,216	o,2o8	1,34	< o,2o
21	16	5,31	1,422	o,355	1,16	< o,3o

TABELLE III

Ergebnisse der Radiojodbengalrosa-Elimination aus dem Blut von Ratten nach täglicher oraler Gabe von 1o mg 17α - Methyltestosteron / kg Körpergewicht.

Aufgeführt sind die Untersuchungstage, die Anzahl der untersuchten Tiere, die Mittelwerte der Halbwertszeiten von J-131-Bengalrosa ($\bar{x}$), die Standardabweichung (s), die Standardabweichung der Mittelwerte ($s\bar{x}$) und die statistischen Daten wie die t-Verteilung (t) und die Irrtumswahrscheinlichkeit (P) für die Differenz zwischen den Mittelwerten der Kontroll- und der Versuchstiere.

Tage	n	$\bar{x}$	s	$s\bar{x}$	t	P
1	12	5,59	1,334	o,385	1,56	< o,2o
7	19	8,18	2,26	o,518	9,41	< o,ool
14	34	6,79	2,1o3	o,36o	6,35	< o,ool
21	24	6,53	1,829	o,373	5,2o	< o,ool

TABELLE IV

Überblick über histologische Leberbefunde einzelner Versuchstiere mit Halbwertszeiten der Radiojodbengalrosa-Elimination und Gewichtskontrollen nach täglichen oralen Gaben von Methenolon, Methandrostenolon und 17α- Methyltestosteron. (lo mg / kg KG)

METHENOLON

Nr.	Versuchs-dauer(Tg.)	MIKROSKOPISCHER LEBERBEFUND: deg.Zell-schaden	Periportale Zellinfil-tration	Pflanzen-zellartige Leberzellen	Leber o.B.	GLYKOGENGEHALT: norm	hoch	gering	kein	HALBWERTSZEITEN (MIN.) 1.Tg.	7.Tg.	14.Tg.	21.Tg.	GEWICHTSKONTROLLE(g) 1.Tg.	7.Tg.	14.Tg	21.Tg
491	28				+			+		7,5o	4,85	4,o5	6,o2	85	11o	155	195
492	28				+	+				7,15	5,92	7,45	5,o5	85	115	145	175
493	28		+			+				7,4o	8,42	6,o7	1o,6o	85	9o	95	115
494	28			+		+				6,65	5,25	6,75	6,7o	85	1oo	12o	125
495	28			+		+				7,55	7,65	9,27	6,5o	85	95	1o5	115

METHANDROSTENOLON

317	28				+			+		5,o5	4,82	4,2o	4,82	85	118	13o	13o
74o	28				+			+		4,o2	6,2o	4,9o	5,37	87	97	1o5	78
856	35			+		+				5,85	7,2o	5,27	5,82	85	117	162	17o
1ooo	35				+	+				8,1o	8,12	7,oo	6,4	85	113	128	135
o14	35				+	+				5,o2	5,65	5,25	4,55	85	11o	1oo	13o

17α - METHYL TESTOSTERON

739	13				+		+			5,45	7,32	-,--	-,--	85	95	-	-
855	19	+							+	6,15	11,45	1o,o5	-,--	9o	1oo	11o	-
311	21		+					+		6,17	8,1o	11,42	9,--	8o	85	12o	1oo
316	28			+		+				4,12	6,97	6,62	5,45	94	1oo	1o7	1o5

TABELLE V

Ergebnisse der Radiojodbengalrosa-Elimination aus dem Blut von Ratten nach einmaliger oraler Gabe von Methenolon, Methandrostenolon und Norethandrolon (je lo mg / kg KG)

Aufgeführt sind die Untersuchungstage, die Anzahl der untersuchten Tiere, die Mittelwerte der Halbwertszeiten von J-131-Bengalrosa ($\bar{x}$), die Standardabweichung (s), die Standardabweichung der Mittelwerte ($s\bar{x}$) und die statistischen Daten wie die t-Verteilung (t) und die Irrtumswahrscheinlichkeit (P) für die Differenz zwischen den Mittelwerten der Kontroll- und Versuchstiere.

Std.	n	$\bar{x}$	s	$s\bar{x}$	t	P
METHENOLON						
Normal-kollektiv	22	5,15	1.o36	o,22o		
2 Std.	22	6,63	1,5o8	o,321	3,79	< o,ool
8 Std.	22	6,o5	1,492	o,318	2,3o	< o,o5
24 Std.	22	6,22	1,358	o,289	2,91	< o,ol
48 Std.	22	5,95	1,43o	o,3o4	2,12	< o,o5
96 Std.	22	5,84	1,239	o,264	1,97	< o,lo
METHANDROSTENOLON						
Normal-kollektiv	25	5,32	1,312	o,262		
2 Std.	25	5,38	1,289	o,257	o,17	< o,9o
8 Std.	25	5,86	1,557	o,311	1,33	< o,2o
24 Std.	25	6,46	1,935	o,387	2,43	< o,o25
48 Std.	25	6,49	1,35o	o,27o	3,11	< o,oo5
96 Std.	25	5,82	1,17o	o,234	1,44	< o,2o
NORETHANDROLON						
Normal-kollektiv	47	5,24	1,185	o,172		
2 Std.	21	8,o2	1,787	o,389	7,58	< o,ool
8 Std.	21	7,oo	1,771	o,386	4,81	< o,ool
24 Std.	21	6,88	1,733	o,378	4,35	< o,ool
48 Std.	21	6.92	1.5o3	o.327	4.95	< o.ool
96 Std.	21	6,21	1,813	o,395	2,64	< o,o2

TABELLE VI

Ergebnisse der Radiojodbengalrosa-Elimination aus dem Blut von Ratten nach täglicher subkutaner Injektion von 2 mg / kg KG.

Aufgeführt sind die Untersuchungstage, die Anzahl der untersuchten Tiere, die Mittelwerte der Halbwertszeiten von J-131-Bengalrosa ($\bar{x}$), die Standardabweichung (s), die Standardabweichung der Mittelwerte ($s_{\bar{x}}$) und die statistischen Daten wie die t-Verteilung (t) und die Irrtumswahrscheinlichkeit (P) für die Differenz zwischen den Mittelwerten der Kontroll- und Versuchstiere.

IMIPRAMIN

Tage	n	$\bar{x}$	s	$s_{\bar{x}}$	t	P
Normal-kollektiv	115	5,04	1,136	0,105		
1	34	6,00	1,474	0,252	4,03	< 0,001
7	31	5,31	2,459	0,441	0,89	< 0,40
14	29	5,14	1,432	0,266	0,42	< 0,70
21	22	5,21	1,184	0,252	0,65	< 0,60
28	14	4,64	1,692	0,452	1,15	< 0,30

TABELLE VII

Überblick über histologische Leberbefunde einzelner Versuchstiere mit Halbwertszeiten der Radiojodbengalrosa-Elimination und Gewichtskontrollen nach täglichen subkutanen Injektionen von Imipramin (2 mg / kg KG).

I M I P R A M I N

		MIKROSKOPISCHER LEBERBEFUND						GLYKOGENGEHALT			HALBWERTSZEITEN (MIN.)					GEWICHTSKONTROLLEN (g)				
Nr.	Tag	deg. Zell-schaden	Periport. Zellinfil	Pflanzen-zellartige Leberzellen	Leber o.B.	norm	hoch	gering	kein		1.Tg.	7.Tg.	14.Tg.	21.Tg.	28.Tg.	1.Tg.	7.Tg.	14.Tg.	21.Tg.	28.Tg.
3411	34	+							+		5,o2	3,55	4,3o	8,o5	7,87	85	95	115	1o4	9o
738	31		+				+				6,2o	6,o5	4,oo	6,25	5,22	95	11o	13o	1oo	1oo
836	35			+	+						3,47	4,8o	4,5o	4,65	3,57	95	11o	125	148	15o
837	35		+						+		6,9o	6,77	6,o7	6,oo	6,55	9o	1oo	125	136	133
838	35			+	+						6,o5	4,5o	3,6o	4,7o	5,12	95	115	15o	17o	185
839	35	+						+			5,55	4,8o	3,9o	6,95	7,2o	85	95	12o	1oo	9o
84o	35			+			+				6,5o	4,7o	5,62	4,6o	4,52	95	115	135	143	17o

TABELLE VIII

Vergleichende Durchschnittsgewichte der Ratten nach täglicher oraler Gabe von Äthylalkohol und Wermutwein (2 g / kg KG).

	ÄTHYLALKOHOL		WERMUTWEIN		
Tage	Körpergewicht	Gewichtszunahme	Körpergewicht	Gewichtszunahme	Tierzahl
1. Tag	89 g		9o g		31
7. Tag	1o4 g	15 g	1o6 g	16 g	31
14. Tag	12o g	31 g	119 g	29 g	31
21. Tag	136 g	47 g	134 g	44 g	31
28. Tag	152 g	63 g	147 g	57 g	31

TABELLE IX

Ergebnisse der Radiojodbengalrosa-Elimination aus dem Blut von Ratten nach täglicher oraler Gabe von Äthylalkohol und Wermutwein (2 g / kg KG).

Aufgeführt sind die Untersuchungstage, die Anzahl der untersuchten Tiere, die Mittelwerte der Halbwertszeiten von J-131-Bengalrosa ($\bar{x}$), die Standardabweichung (s), die Standardabweichung der Mittelwerte ($s_{\bar{x}}$) und die statistischen Daten wie die t-Verteilung (t) und die Irrtumswahrscheinlichkeit (P) für die Differenz zwischen den Mittelwerten der Kontroll- und Versuchstiere.

Tage	n	$\bar{x}$	s	$s_{\bar{x}}$	t	P
ÄTHYLALKOHOL						
Normal-kollektiv	115	5,o4	1,136	o,1o5		
1	41	7,11	1,686	o,263	8,76	< o,ool
7	32	6,37	1,7oo	o,3oo	5,21	< o,ool
14	31	6,o4	1,52o	o,272	4,o4	< o,ool
21	26	5,64	1,171	o,229	2,43	< o,o25
28	2o	5,36	1,449	o,324	1,12	< o,3o
WERMUTWEIN						
Normal-kollektiv	115	5,o4	1,136	o,1o5		
1	43	6,89	2,o99	o,32o	7,1o	< o,ool
7	4o	5,78	1,442	o,228	3,32	< o,oo5
14	39	6,16	1,415	o,226	5,oo	< o,ool
21	29	5,57	1.668	o.3o9	2.o4	< o.o5
28	16	5,28	1,715	o,428	o,74	< o,5o

TABELLE X

TABELLE XI

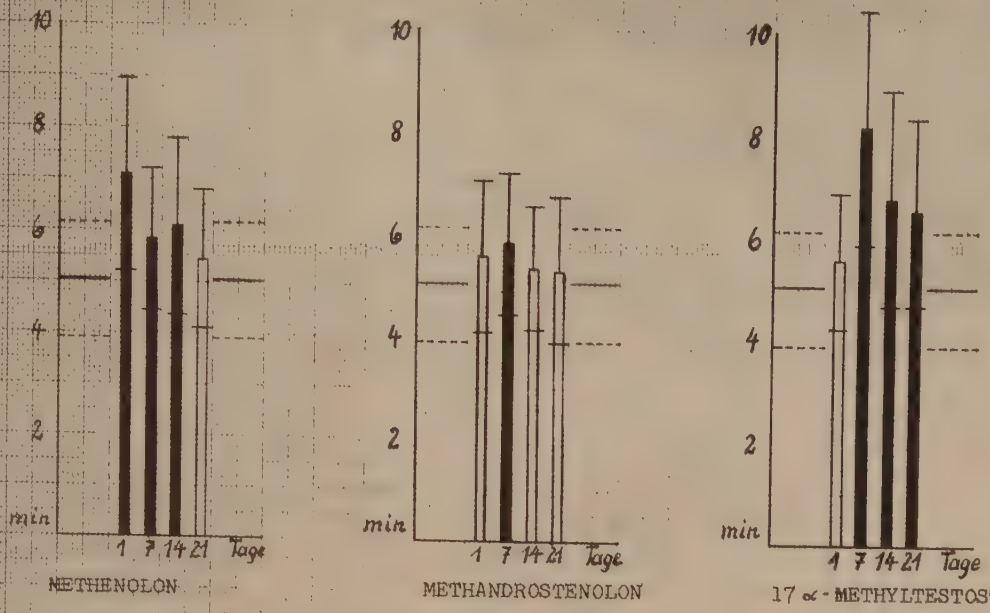
Überblick über histologische Leberbefunde einzelner Versuchstiere mit Halbwertszeiten der Radiojodbengalrosa-Elimination und Gewichtskontrollen nach täglichen oralen Gaben von Äthylalkohol und Wermutwein (2 g / kg KG).

ÄTHYLALKOHOL

		MIKROSKOPISCHER LEBERBEFUND				GLYKOGENGEHALT				HALBWERTSZEITEN (MIN.)					GEWICHTSKONTROLLEN (g)				
Nr.	Tag	deg. Zell-schaden	Periport. Zellinfil tration	Pflanzen-zellartige Leberzellen	Leber o.B.	norm	hoch	gering	kein	1.Tg.	7.Tg.	14.Tg.	21.Tg.	28.Tg.	1.Tg.	7.Tg.	14.Tg.	21.Tg.	28.Tg.
o15	25				+				+	5,1o	6,6o	5,45	6,25	-	75	9o	9o	76	-
496	28		+				+			7,55	7,25	8,35	4,7o	7,8	85	113	138	155	172
497	28		+				+			8,8o	4,9o	5,35	7,oo	6,85	8o	9o	95	98	118
498	28				+		+			4,45	4,o2	5,6o	5,3o	5,82	9o	1oo	12o	115	95
489	28		+				+			8,25	6,9o	5,8o	5,95	6,45	9o	115	148	16o	18o
49o	28			+				+		5,8o	6,95	4,52	5,o7	3,oo	85	92	1oo	11o	123
831	28				+				+	4,8o	6,25	5,8o	3,85	-	85	114	13o	17o	175
847	28			+			+			7,7o	4,9o	6,95	5,85	-	98	13o	15o	17o	19o
83o	42			+					+	11,3o	8,27	5,35	5,15	6,45	9o	11o	14o	16o	165
848	42			+			+			8,2o	4,7o	4,8o	6,oo	5,2o	9o	1oo	118	14o	14o
849	42				+				+	5,32	4,9o	5,1o	4,75	4,15	85	95	11o	125	145
85o	42		+						+	8,85	8,6o	6,4o	7,6o	7,45	9o	115	13o	148	16o

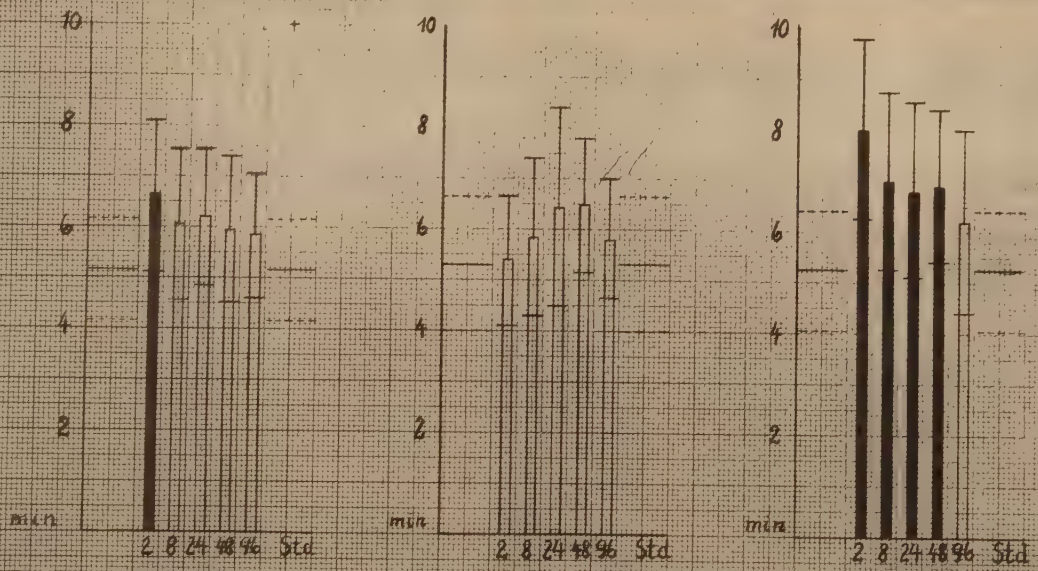
WERMUTWEIN

997	24	+							+	4,85	6,4o	7,4o	-	-	87	1oo	126	113	1o7
314	31	+							+	1o,85	7,45	6,97	6,55	6,5o	75	8o	11o	1o8	93
737	13	+							+	12,5o	9,45	-	-	-	1oo	82	-	-	-
312	26	+							+	5,87	5,22	6,9o	9,o5	-	95	12o	15o	138	11o
998	42		+						+	6,75	4,6o	6,25	5,72	4,3o	83	9o	1o5	1o5	125
999	42		+						+	7,75	6,9o	4,7o	6,12	4,9o	11o	13o	141	159	15o
3415	35		+						+	7,25	5,15	6,55	6,65	6,22	75	8o	87	99	125
851	35				+			+		5,35	6,3o	6,82	5,o5	4,75	11o	13o	153	185	2oo
852	35	+					+			5,8o	8,oo	8,25	1o,5	9,87	78	1oo	118	126	123
315	35	+							+	3,45	4,15	6,9o	7,4o	7,6o	8o	9o	1oo	1o2	93
736	31			+				+		5,87	4,65	6,o2	4,3o	4,45	1o8	13o	16o	15o	16o
735	31	+							+	7,35	6,2o	7,25	7,o5	6,9o	1oo	12o	145	141	97
853	35		+					+		7,3o	5,o2	6,82	6,62	5,o2	1o5	12o	1o3	11o	12o
854	35		+					+		5,9o	3,o5	7,3o	6,22	4,47	93	11o	88	1o3	125



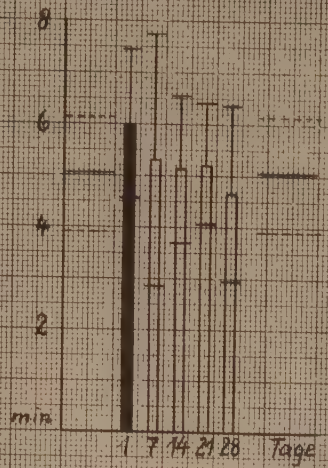
Graphische Darstellung der Ergebnisse der Radiojodbengalrosa-Elimination aus dem Blut von Ratten nach täglicher oraler Gabe von je 10 mg Methenolon, Methandrostenolon und 17 α-Methyltestosteron

Abb. I



Graphische Darstellung der Ergebnisse der Radiojodbengalrosa-Elimination aus dem Blut von Ratten nach einmaliger oraler Gabe von Methenolon, Methandrostenolon und Norethandrolon (je 10 mg/kg Körpergewicht)

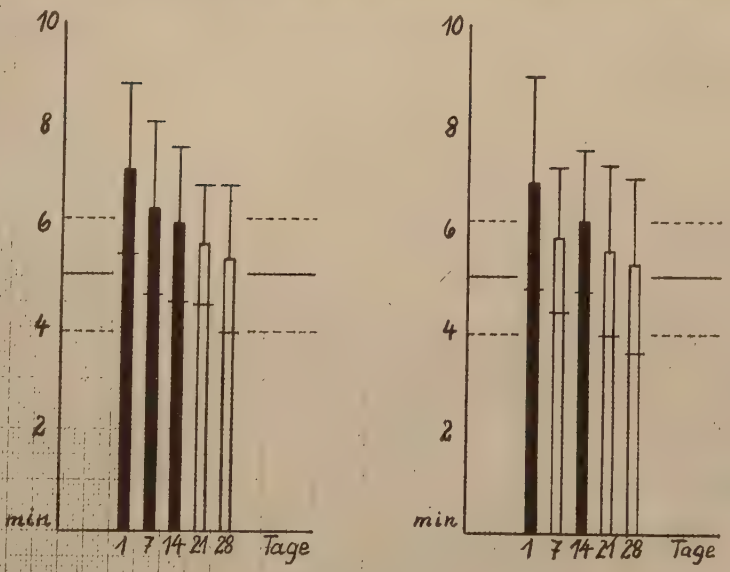
Abb. 11



IMIPRAMIN

Graphische Darstellung der Ergebnisse der Radiojod-bengalrosa-Elimination aus dem Blut von Ratten nach täglicher subkutaner Injektion von Imipramin (2 mg/kg Körpergewicht)

Abb. III



ÄTHYLALKOHOL (16 Vol%) WERMUTWEIN (13 Vol%)

Graphische Darstellung der Ergebnisse der Radiojodbengalrosa-Elimination aus dem Blut von Ratten nach täglicher oraler Gabe von Äthylalkohol und Wermutwein (2 g/kg KG)

Abb. IV

VII. LITERATURVERZEICHNIS

Alzheimer, O.: Zur Pharmakotherapie depressiver Erkrankungen. Med. Welt. 37, 1918-1926 (1960)

Ayd, F.J. Bianco, E., Zullo, L.: Treatment of depressive states in ambolatory patients. Dis.nerv.Syst. 20, 34-37 (1959)

Bang, N.U. Iversen, K. Jagt, T. and Madsen, St.: Serum glutamic oxalacetit transaminase activity in acute and chronic alcoholism. J. Amer. Ass. 168, 156 (1958)

Beazell, J.M., Berman, A.L. Hough, V.H. and Ivy, A.C.: The effect of acute alcoholic intoxication an hepatic function. Amer. J. Digest. Dis. 9, 82 (1949)

Best, C.H., Hartroft, W.C., Lucas, C.C. and Ridout, J.H.: Liver domage produced by feeding alcohol or sugar and its prevention by cholin. Brit. med. J. 1001 (1949)

Best, C.H., Hartroft, W.S. and Sellers, E.A.: The protection of the liver by dietary factors. Gastroenterology. 20, 375 (1952)

Bollmann, J. and Mann, F.C.: The physiology of the impaired liver. Erg. Physiol. 38, 445 (1936)

Chaikoff, I.L., Entenmann, C., Gillmann, T. and Connor, C.L.: Pathologic reactions in the liver diseases of chronic alcoholics as determined by needle biopsy. J. clin. Invest. 27, 528 (1948)

Clodi, P.H., Rissel, E. Schnack, H. Braunsteiner, H., Pakesch, F.: Tierexperimentelle u. elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Frage des intrahepatalen Verschlußsyndroms unter Methyltestosteronbehandlung. Wien. klin. Wschr. 73, 681-683 (1961)

Clodi, P.H., Schnack, H.: Tierexperimentelle Untersuchungen über den sekretionshemmenden Einfluß anabol wirkender Steroide auf die Bromsulphophthaleinausscheidung durch die Leber. Wien. Zschr. inn. Med. 43, 51 (1962)

Connor, C.L.: The etiology and pathogenesis of alcoholics cirrhosis of the liver. J. Amer. med. Ass. 112, 387 (1939)

Connor, C.L.: Cirrhosis of the liver. Quart. J. Alkohol 1, 95 (1940)

Danhof, J.E.: Factors in the etiology of chlorpromazine jaundice an experimental study. Tex. Rep. Biol. Med. 16, 443-457 (1958)

Dowben, R.M.: Effect of Norethandrolone on serum enzyme levels. J. clin. Endocri. 18, 1308 (1958)

Eger, W.: Zur Frage der Wirkung des Äthylalkohols auf die Leber. Med. exper. 1, 84 (1959)

Eger, W.: Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Leberschädigung durch Methandrostenolon und Oxymetholon im akuten und chronischen Versuch. Anabolikum Kolloquium. Berlin: Medicus Verlag, 208, (1964)

Fischler, G.: Die Entstehung der Leberzirrhose nach experimentellen und klinischen Gesichtspunkten. Erg. inn. Med. 3, 240 (1909)

Friedenwald, J.: J. Amer. med. Ass. 45, 780 (1905) zit. nach Moon (1934)

Glaser, W., Gibbs, W.D. and Andrews, G.A.: The mechanism of removal of rose bengal from the plasma of rat. J. Lab. clin. Med. 54, 556 (1959)

Hartroft, W. St.: Experimental reproduction of human hepatic disease. In: Popper, H. and Schaffner, F.: Progress in liver diseases. Vol. I. S. 68, New York: Grune a. Stratton 1960.

Heaney, R.P., Whedon, G.D.: Impairment of hepatic bromsulphalein charance by two 17-substituted testosterones. J. Lab. clin. Med. 52, 169-175 (1958)

Henley, K.S., Wiggins, H.S. and Pollard, H.M.: The effect of oral ethanol an hepatic glutamic pyruvic and glutamic oxalacetic transaminase activity in the rat liver. J. Int. stud. Med. 48, 816 (1956)

Himsworth, H.: Lectures on the liver and its diseases. Oxford: Blackwell, 1950.

Hoff, H.: Der akute und chronische Alkoholismus. Med. Klin. 49, 1425, 1461 (1954)

Hurt, P., Wegmann, T.: Protrahierter Largactilikterus mit Übergang in primäre biliäre Zirrhose. Acta hepato-Splen. (Stuttg.) 8, 87-95 (1961)

Jolliff, N. and Jellinek, E.M.: Cirrhosis of the liver. Quart. J. Stud. Alc. 2, 544 (1941)

Kielholz, P., Battegay, R.: Behandlung depressiver Zustandsbilder. Schweizer Med. Wschr. 88, 763-767 (1958)

Kimbel, K.H. und Willenbrink, J.: Die Wirkung von Cholerika auf die Ausscheidung von Elektrolyten und "gallengängigen" Substanzen durch die Leber. Arch. exp. Path. Pharmakol. 236, 188-190 (1959)

Klatskin, G., Gewin, H.M. and Krehl, W.A.: Effects of prolonged alcohol ingestion on the liver of the rat under conditions of controlled adequate dietary intake. Yale J. Biol. Med. 23, 317 (1951)

Klatskin, G., Gewin, H.M. and Conn, H.O.: Effect of alcohol on the cholin requirement. J. exp. Med. 100, 605-615 (1954)

Klatskin, G.: Alcohol and its relation to liver damage. Gastroenterology 41, 443-451 (1961)

Kleinsorge, H., Rösner, K.: Nebenwirkungen bei der Therapie mit Phenothiazinderivaten. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 67, 541-546 (1962)

Kohn, N.N., Myerson, R.M.: Xanthomatous biliäry cirrhosis following chlorpromazin. Amer. J. Med. 31, 665-670 (1961)

Kolb, K.H., Kimbel, K.H., Schulze, P.E.: Der Einfluß verschiedener anabol wirksamer Steroide auf die Farbstoffausscheidung in die Rattengalle. Arzneimittel-Forsch. 12, 228-230 (1962)

Kolb, K.H.: Überblick über die Möglichkeiten tierexperimenteller Untersuchungen der Leberfunktion. Anabolikum Kolloquium. Berlin-Medicus Verlag, 194 (1964)

Kuhn, E., Stehlin, H.G., Stein, W.: Transaminasen, Lactatdehydrogenase und Sorbitdehydrogenase im Serum bei myotonischer Dystrophie unter Methandrostenolon-Behandlung. Klin. Wschr. 42, 189-191 (1964)

Kuhn, R.: The treatment of depressive states with G 22355 (imipramine hydrochloride) Amer. J. Psychiat. 115, 459-464 (1958)

Kunz, J.: Zur medikamentösen Behandlung depressiver Syndrome mit Tofranil. Ärztl. Wschr. 14, 332-336 (1959)

Kyrle und Schopper: Untersuchungen über den Einfluß des Alkohols auf Leber und Hoden des Kaninchens. Wien. klin. Wschr. (1913)

Laumonier, R., Laquerriere, R.: L'action hepato-biliaire de la chlorpromazine Rev. franz. Et. clin. biol. 2, 789-802 (1957)

Lindner, H.: Zum Verhalten von Bilirubin, alkalischer Phosphatase, Transaminasen und des Bromsulfophthaleintestes bei Patienten mit Leberzirrhose und chronischer Hepatitis unter peroraler Primobolan-Therapie. Anabolikum Kolloquium. Berlin: Medicus Verlag, 225 (1964)

Lowry, J.V., Ashburn, L.L., Daft, F.S. and Sebrell, W.H.: Effect of alcohol in experimental liver cirrhosis. Quart. J. Stud. Alc. 3, 168 (1942)

Maccagnani, G., Zaccherini, L.: Studio anatomo-patologica degli organi vesce rali di cavie sottoposte a trattamento protratto von dosi terapeutiche etossiche di cloridrato di N-(γ-dimetil-aminopropil) iminodibezile. Riv. Neurobiol. 5, 829-838 (1959)

Mac Nider, W. de B.: The acute degenerative changes and the changes of recuperation occuring in the liver from the use of ethyl alcohol. A functional and pathological study. J. Pharmacol. 49, 100 (1933)

Marquardt, G.H., Fisher, C.I., Levy, Pl, Dowben, R.M.: Effekt of anabolic steroids on liver function tests and creatine excretion. J. Amer. med. Ass. 175, 851-853 (1961)

Mendeloff, A.J.: Effect of intravenous infusions of ethanol upon estimated hepatic blood flow in man. J. clin. Invest. 33, 1298 (1949)

Meurman, L.: On the distribution and kinetics of injected J-131-Rose bengal. An experimental study with special reference to the evaluation of liver function. Acta med. Scand. Suppl. ad Vol. 354, 7 (1960)

Miller, M.: Neuropathy, agranulocytosis and hepatotoxicity following imipramine therapy. Amer. J. Psychiat. 120, 185-186 (1963)

Moon, V.H.: Experimental cirrhosis in relation to human cirrhosis. Arch. Path. 18, 381 (1935)

Nahunek, K., Hadlik, J., Rodova, A., Tovarek, J.: Serumtransaminasen im Verlaufe der Behandlung mit Imipramin. Psychiat. Neurol. med. Psychol. (Lpz.) 13, 86-89 (1961)

Nakamura, T., Nakamura, Sh., Kawamura, E., Kaneko, T., Sugawara, K., Katakura, Y., Isono, T. and Suzuki, T.: Studies on cirrhosis of the liver. IV. The relations between the mortality from liver cirrhosis and the mortality from alcoholism, and between the mortality from liver cirrhosis and alcoholic consumption. Tohoku J. exp. Med. 67, 365-371 (1956)

Neumayr, A.: Die Bedeutung des chronischen Alkoholgenusses für die interne Medizin. Wien. Z. inn. Med. 40, 99-107 (1959)

Odershausen, H.-F. v.: Leber und Pankreas beim Alkoholismus. Referat am 3. Kolloquium über Leberkrankheiten. Bad Bertrich, Okt. 1957

Oldershausen, H.-F. v.: Über die Pathogenese alkoholischer Leberschäden. Dtsch. Med. Wschr. Wr. 18, 867 (1964)

Oldershausen, H.-F. v.: Zur Abhängigkeit funktioneller Veränderungen der Leber von der chemischen Struktur, Dosis und Applikationsweise anaboler Steroide bei lebergesunden Patienten und Kranken mit Leberzirrhose. Anabolikum Kolloquium. Berlin: Medicus Verlag, 227 (1964)

Oldershausen, H.-F. v.: Verfolgung der Serumaktivitäten an Transaminasen und Aldolase bei Kaninchen und Hunden nach langfristiger Verabreichung von Methenolon. Anabolikum Kolloquium. Berlin: Medicus Verlag 214 (1964)

Oldershausen, H.-F. v., Regoeczy, E.: Über Serumaktivitäten bei der Leberzirrhose und ihren Vorstadien unter besonderer Berücksichtigung des chronischen Alkoholismus. Schweiz. Ges. Gastroenterol. 25. Tag, Zürich, Sept. 1960. Bibl. Gastroenter. 4, 79 (1961)

Oldershausen, H.-F. v.: Zur Problematik pathogenetischer Beziehungen zwischen Fettleber und Zirrhose bei toxischen insbesondere alkoholischen Leberschäden. 2. Weltkongreß für Gastroenterologie. München 1962, Vol. 3. pp. 332-337 (1963)

Parry, G.R., West, G.H.: Effect of anabolic steroids on liver function tests and creatine excretion. J. Amer. med. Ass. 175, 851-853 (1961)

Patek, A.J. Jr., Post, J., Ratnoff, O.D., Mankin, H. and Hillmann, R.W.: Dietary treatment of cirrhosis of the liver. Results in 124 patients observed during a ten year period. J. Amer. med. Ass. 138, 543 (1948)

Pèquignot, G.: Die Rolle des Alkohols bei der Ätiologie von Leberzirrhosen in Frankreich. Ergebnisse und Bedeutung einer systematischen Umfrage. Münch. med. Wschr. 103, 1404-1468 (1961)

Petera, V., Lahn, V.: Transaminaseaktivität nach Methyltestosteron-, Testosteronpropionat-, Chlorpromazin- und Methylthiouracilbehandlung. Experientia (Basel) 16, 453-454 (1960)

Pohle, H.: Verlaufsbeobachtungen einzelner Leberfunktionsprüfungen unter oraler Applikation von Methenolon und 1-Phenylpropanol bei Lebergesunden. Anabolikum Kolloquium. Berlin: Medicus Verlag, 229 (1964)

Popper, H.: Pathological findings in jaundice associated with iproniazid therapy. J. Amer. med. Ass. 168, 2235-2242 (1958)

Read, A.E., Harrison, C.V., Sherlock, S.: Chronic chlorpromazine jaundice with particular reference to its relationship to primary biliary cirrhosis. Amer. J. Med. 31, 249-258 (1961)

Rössle, R.: Entzündungen der Leber. In: Henke, F. und Lubarsch, O.: Handbuch spez. pathol. Anat. und Histologie Bd. V/1. Berlin: Springer (1930)

Schaffner, F., Popper, H., Chesrow, E.: Cholestasis produced by the administration of Norethandrolone. Amer. J. Med. 26, 249 (1959)

Sepulveda, B., Rojas, E., Landa, L.: La etiologia de la cirrhosis del higado tipo Lannec. Rev. invest. clin. (Mexiko) 4, 321 (1952)

Sherlock, S.: Cirrhosis of the liver. Cent. Afr. J. Med. 6, 426-431 (1960)

Sherlock, S.: The distinction between intra- and extrahepatic cholestasis. Rev. Int. Hepat. 12, 887-895 (1962)

Stewart, W.R.: Chlorpromazine jaundice. Amer. J. Surg. 100, 495-497 (1960)

Straand, A.: Prüfung von Tofranil an geistig und körperlich gesunden Personen. Copenhagen. Munksgaard (1962)

Taplin, G.V., Meredith, O.M. and Kade, H.: The radioactive (J-131-tagged) rose bengal liver uptake excretion test. Its use in the evalution of hepatic function. Proc. Intern. Conf. Peaceful. Uses Atomic Energy, New York. 1955, Aug. 8-20, United Nations. 10, 335 (1956)

Vermeulen, A., Demeulenaere, L.: Einfluß anaboler Steroide auf Leberenzyme. Anabolikum Kolloquium. Berlin: Medicus Verlag. 220 (1964)

Voss, G.L., Simpson, S.L.: Oral methyltestosterone and jaundice. Brit. med. J.I. 259-263 (1959)

Waitzkin, L.: Prolonged hepatic dysfunction after clinical recovery from chlorpromazine jaundice. Gastroenterology 43, 337-339 (1962)

Weller, O.: Vergleichende Untersuchungen über die androgene und anabole Wirkung des Testosterons und 1-Methyl-Δ_1-androstenolons. Endokrinologie 42, 34-42 (1962)

Weller, O.: Die Wirkung von Methenolon auf die gesunde Leber. Anabolikum Kolloquium. Berlin: Medicus Verlag, 222 (1964)

Werner, M., Hitz, A., Gloor, F., Thölen, H.: Die Wirkung von Methandrostenolon auf die menschliche Leber. Klin. Wschr. 39, 1006 (1961)

Werner, S.C., Hanger, F.M., Kritzler, R.A.: Jaundice during methyltestosteron therapy. Amer. J. Med. 8, 325-331 (1950)

Wernze, H.: Klinische Untersuchungen zur Frage der Leberschädigung durch neuere androgene und anabole Steroide. Dtsch. med. Wschr. 85, 2237-2242 (1960)

Wernze, H.: Aufnahme und Ausscheidung von Bromsulfopthalein unter dem Einfluß anaboler Hormone durch die Leberzelle der Ratte. Anabolikum Kolloquium. Berlin: Medicus Verlag, 198 (1964)

Wewalka, F.: Anabolika bei chronischen Leberkrankheiten Z. Gastroenterolog. 1963, 40-46 (1963)

Wynn, V., Landon, J., Kawerau, E.: Studies of hepatic function during methandienone therapy. Lancet. 69-75 (1961)

Zelman, S.: Liver cell necrosis in chlorpromazine jaundice (allergic cholangiolitis) Amer. J. Med. 27, 708-729 (1959)

Lebenslauf

Als Sohn des Kaufmanns Erwin Vielhaber und seiner Ehefrau Käthe Vielhaber, geborene Zehlicke, wurde ich, Dieter Vielhaber am 8. Dezember 1935 in Berlin geboren.
Von 1942 bis 1947 besuchte ich eine Berliner Volksschule. 1947 kam ich zur Falkschule (Realgymnasium), an der ich 1956 mein Abitur bestand. Anschließend studierte ich 2 Semester Naturwissenschaften an der Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg. 1957 wechselte ich die Fakultät und Universität, um an der Freien Universität Berlin Medizin zu studieren.

An dieser Universität bestand ich 1960 das Physikum und 1964 das Staatsexamen. Meine Medizinalassistenzzeit benutzte ich für eine breite Ausbildung in mehreren medizinischen Disziplinen am städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhaus in Berlin. Als Assistenzarzt arbeitete ich insgesamt 28 Monate auf der Abteilung für langfristig Kranke im Rudolf-Virchow-Krankenhaus. Danach war ich 1 Jahr als Assistenzarzt auf der chirurgisch-urologischen Abteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses beschäftigt.
Im April 1970 ließ ich mich als praktischer Arzt in Berlin-Kreuzberg nieder.